

Trabalho de Conclusão de Curso

**Reações do tipo alérgico a medicamentos
utilizados no consultório odontológico: uma
revisão de literatura**

Guilherme Antonio Menegotto Filho



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Guilherme Antonio Menegotto Filho

**REAÇÕES DO TIPO ALÉRGICO A MEDICAMENTOS
UTILIZADOS NO CONSULTÓRIO ODONTOLÓGICO:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho

Florianópolis

2012

Guilherme Antonio Menegotto Filho

**REAÇÕES DO TIPO ALÉRGICO A MEDICAMENTOS UTILIZADOS
NO CONSULTÓRIO ODONTOLÓGICO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado, adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 9 de abril de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Tânia Silvia Fröde
Membro
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Filipe Modolo Siqueira
Membro
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho principalmente aos meus pais, que me motivam a dar sempre o melhor de mim e estão ao meu lado em todas as minhas escolhas, sempre que preciso.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que, nas vezes em que fraquejei, estendeu-me a mão;

Ao meu pai Guilherme, que além de pai e amigo, sempre foi meu motivo de orgulho e minha referência como cirurgião-dentista, sendo o grande responsável pela escolha dessa profissão;

À minha mãe Karla, pela amizade, paciência, compreensão e pelo incondicional e maior amor de mãe;

À minha irmã Manoela, por todo amor de irmã, por sua inspiradora despreocupação da adolescência e por ser a alegria de todas as horas;

Aos meus avós, exemplos que marcaram minha infância e adolescência e que de mim sentem grande orgulho;

À Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade de cursar Odontologia;

Ao Professor Dr. Rubens Rodrigues Filho, que sabiamente exerceu sua função de orientador, sempre paciente e compreensivo, principalmente quando a angústia e a ansiedade tomavam conta de mim;

Aos demais professores e funcionários da Universidade Federal de Santa Catarina, meu reconhecimento pela dedicação e paciência com que me ensinaram;

Aos meus colegas de faculdade, que são muitos, e tiveram uma grande parcela de importância durante essa jornada;

Enfim, aos verdadeiros amigos, que o tempo e a distância não separam.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

(Charles Chaplin)

RESUMO

Grande parte dos pacientes que são atendidos nos consultórios odontológicos necessitam de terapia medicamentosa durante o seu tratamento. Deve-se considerar que todos os fármacos ou medicamentos tem capacidade de desencadear reações tanto benéficas como nocivas. As reações do tipo alérgico a medicamentos são reações adversas não provenientes de propriedades toxicológicas do fármaco. Essas reações originam-se de reações imunológicas ao fármaco ou aos seus metabólitos e tem como fatores predisponentes a idade do paciente, componentes genéticos, reações cruzadas, potência e imunogenicidade do fármaco. As alterações variam desde eritema na pele até parada cardio-respiratória e o tratamento consiste na remoção imediata do fármaco e na terapêutica habitual para as diferentes manifestações clínicas. O cirurgião-dentista tem obrigação de fazer a melhor escolha medicamentosa para cada paciente, a fim de prevenir ou pelo menos identificar uma possível reação. O profissional deve estar preparado para prevenir, diagnosticar e tratar as complicações decorrentes das reações do tipo alérgico que possam eventualmente ocorrer na clínica odontológica.

Palavras-chave: medicamentos, reação do tipo alérgico, antígeno-anticorpo

ABSTRACT

Most patients who are treated in dental offices require drug therapy during their treatment. It must be considered that all drugs can initiate reactions, either beneficial or harmful. The allergic-type reactions to drugs are not adverse reactions from the toxicological properties of the drug. These reactions arise from immune reactions to the drug or its metabolites and it has as predisposing factors: the patient's age, genetic components, cross-reactivity, potency and immunogenicity of the drug. The reactions vary from erythema skin to cardiorespiratory arrest and treatment consists of immediate removal of the drug and standard therapy for different clinical manifestations. The dentist has the obligation to choose the best drug for each patient in order to prevent or at least identify a possible reaction. The professional must be prepared to prevent, diagnose and treat complications of allergic-type reactions which might occur in the dental clinic.

Keywords: drugs, allergic-type reactions, antigen-antibody

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RAM	-	Reação adversa a medicamentos
RAMs	-	Reações adversas a medicamentos
RTA	-	Reação do tipo alérgico
RTAs	-	Reações do tipo alérgico
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
IgE	-	Imunoglobulina E
AINEs	-	Anti-inflamatórios não esteroidais
COX	-	Enzima ciclooxigenase
COX-1	-	Ciclooxigenase 1
COX-2	-	Ciclooxigenase 2
AAS	-	Ácido acetil salicílico
AL	-	Anestésico local
IgM	-	Imunoglobulina M
IgG	-	Imunoglobulina G
ECA	-	Enzima conversora de angiotensina
FAN	-	Fator anti-nuclear

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação das reações do tipo alérgico a fármacos.....	22
Figura 2 - Reações imunológicas provocadas por medicamentos.....	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
1.1 OBJETIVOS.....	23
1.1.1 OBJETIVO GERAL.....	23
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS.....	25
2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES DO TIPO ALÉRGICO.....	27
2.3 DIAGNÓSTICO.....	29
2.4 TRATAMENTO.....	32
3 DISCUSSÃO.....	35
4 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

Atualmente a maior parte dos pacientes que comparecem aos consultórios odontológicos administram algum tipo de medicação durante o seu tratamento. Embora os medicamentos sejam formulados sob critérios de proteção e segurança e a terapêutica medicamentosa seja essencial para o controle da maioria das doenças, convive-se com o risco associado ao seu uso.

Deve-se considerar que todos os fármacos são capazes de desencadear reações tanto benéficas como nocivas e que não existem fármacos completamente seguros, visto que todos, em maior ou menor grau, podem desencadear uma reação adversa a medicamentos (RAM).

O aumento exponencial e o consumo compulsivo de medicamentos são apontados como fatores determinantes no aumento da incidência de reações adversas a fármacos (FARIA, 2008).

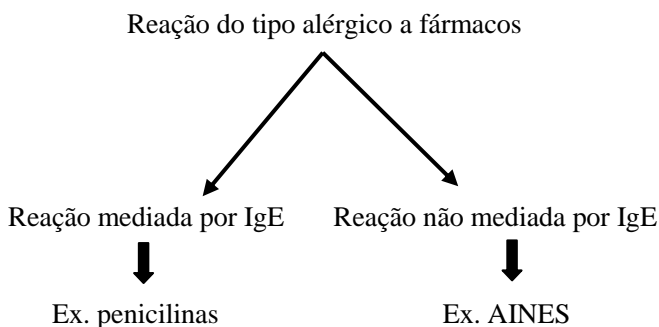
A RAM é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como qualquer efeito indesejável, nocivo e não-intencional de um fármaco que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

As RAMs provocam alterações bastante variáveis, incluindo desde eritema na pele até parada cardio-respiratória (ABDOLLAHI E RADFAR, 2002). Tais reações podem ser classificadas como previsíveis (comuns e relacionadas às ações farmacológicas do fármaco) e imprevisíveis (incomuns e não relacionadas à atividade farmacológica do fármaco). As reações previsíveis incluem os efeitos colaterais e secundários, toxicidade e interações medicamentosas. As reações imprevisíveis estão associadas à suscetibilidade individual, como na intolerância, idiossincrasia e nas reações do tipo alérgico (RTAs) a medicamentos. As RTAs, segundo a *World Allergy Organization* (WAO), podem depender (anafiláticas) ou não de IgE (anafilactóides) (fig. 1) (ENSINA *et al.*, 2009).

De maneira geral, considera-se que as RTAs respondem por cerca de 3 a 6% de todas as admissões hospitalares e que ocorrem em um total de 10 a 15% dos pacientes já hospitalizados. As RTAs representam um terço de todas as reações adversas e têm sido uma causa importante de morbidade e mortalidade, afetando 7% da população em geral e se constituindo em grave problema de saúde pública (DEMOLY E BOUSQUET, 2001; GRUCHALLA, 2002; THONG *et al.*, 2003;

NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; ARAUJO *et al.*, 2005; DEMOLY E ROMANO, 2007; ENSINA *et al.*, 2009).

Figura 1 - Classificação das reações do tipo alérgico a fármacos (modificado de FARIA, 2008).



As RTAs são eventos adversos não decorrentes de propriedades toxicológicas conhecidas do fármaco, mas que resultam de reações imunológicas a ele ou a seus metabólitos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004). Estas reações podem ser definidas como um estado de hipersensibilidade do organismo, adquirido pela exposição primária a um determinado tipo de alérgeno (antígeno), cujo contato posterior pode produzir uma reação exacerbada, que é mediada pelo sistema imune, podendo envolver diferentes órgãos (ANDRADE *et al.*, 2004).

De acordo com a intensidade da sua resposta, as RTAs podem ser localizadas ou generalizadas. As localizadas (cutâneas) são caracterizadas por sinais como eritemas (vermelhidão da pele), urticária, prurido (coceira) e o aparecimento de pápulas (rash cutânea). Nas reações generalizadas, além das alterações cutâneas, podem ser observados o broncoespasmo, edema de laringe, hipotensão arterial e parada cardíaco-respiratória, que trazem risco potencial de vida ao paciente e por isso mesmo devem ser rapidamente diagnosticadas e tratadas (ANDRADE *et al.*, 2004).

Portanto, existe a necessidade de notificação dessas reações pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância, bem como na identificação dos possíveis mecanismos imunológicos envolvidos,

utilizando-se como apoio testes laboratoriais, além da história e avaliação clínica detalhadas (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Os principais problemas relacionados às RTAs decorrem do fato de serem imprevisíveis, de que ainda não há modelo animal para seu estudo e de que o metabolismo de um fármaco varia entre os indivíduos (DEMOLY *et al.*, 1999; PICHLER, 2001; ADKINSON *et al.*, 2002).

O cirurgião-dentista deve conhecer o mecanismo de ação de fármacos utilizados em seu dia a dia para lidar com possíveis complicações que esses medicamentos possam causar. Assim, ele poderá minimizar os riscos do emprego de tais fármacos a pacientes que possuam ou não história de alergia a medicamentos.

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo esclarecer aos profissionais de Odontologia a importância do conhecimento das diferentes RTAs, suas implicações na vida e saúde dos pacientes, a prevenção, o tratamento, assim como o aprimoramento das informações sobre os medicamentos mais comumente utilizados na prática odontológica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar as diferentes reações do tipo alérgico, suas implicações sistêmicas e bucais, apresentando os principais sinais e sintomas, os alergênicos mais prescritos em Odontologia, a prevenção e o manejo do paciente acometido por uma reação alérgica.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Classificar as RTAs reconhecendo as principais manifestações clínicas (sinais e sintomas) das mesmas;
- Entender o mecanismo das reações alérgicas;

- Identificar os principais medicamentos utilizados em odontologia mais comumente associados às reações alérgicas;
- Apresentar um protocolo de tratamento do paciente acometido por uma reação do tipo alérgico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

Os fármacos mais utilizadas em odontologia são os anestésicos locais, os analgésicos, os anti-inflamatórios e os antimicrobianos, sendo que os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), juntamente com os antibióticos, são os fármacos que provocam o maior número de reações do tipo alérgico, principalmente as cutâneas (SCULLY E CAWSON, 1998; GOMEZ *et al.*, 1999; ANDRADE *et al.*, 2004; ENSINA *et al.*, 2009).

Apesar de haver uma grande variedade de antimicrobianos, os beta lactâmicos, principalmente penicilinas e cefalosporinas, são os mais utilizados e responsáveis pela maior parte das alergias a medicamentos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Os principais efeitos indesejáveis das penicilinas consistem em reações de hipersensibilidade, causadas pelos produtos de degradação da penicilina (peniciloil maior e peniciloil menor) que se combinam com a proteína do hospedeiro e tornam-se antigênicos (MARZOLA, 1999). Essas reações podem ser divididas em imediatas, aceleradas e tardias.

As reações imediatas são consideradas as mais graves, ocorrem até vinte minutos após a administração de penicilina por via parenteral e até uma hora após a administração por via oral. Constituem-se em urticária, prurido difuso, rubor cutâneo e, em menor frequência por edema laríngeo, arritmia cardíaca e choque. O choque anafilático é raro e em alguns casos pode ser fatal, pois tem a possibilidade de desenvolver parada cardiovascular e respiratória (MARZOLA, 1999; GRUMACH *et al.*, 2006).

Thong e colaboradores, em um estudo prospectivo realizado no período de 1997 a 1999, em um hospital geral em Singapura, documentaram aproximadamente 90910 admissões, dentre as quais 366 foram por reações adversas, e destas, 72 por RTA (19%). Os antimicrobianos, principalmente os beta lactâmicos, particularmente as penicilinas, e os fármacos antiepilépticos foram responsáveis por 7% das reações alérgicas. A maioria das reações ocorreu tardiamente, com manifestações cutâneas, principalmente na forma de lesões máculo-papulares, mas também houve envolvimento de outros tecidos e órgãos, como o fígado e ativação de células imunes (THONG *et al.*, 2003).

Quanto aos AINEs, a grande maioria apresenta três efeitos: anti-inflamatório, analgésico para dor leve e moderada e antipirético. Eles atuam inibindo a ciclooxigenase (COX), uma das vias de metabolização do ácido araquidônico que gera prostaglandinas. Com isso, a ação anti-inflamatória resulta da redução de prostaglandinas vasodilatadoras, diminuindo a formação do edema (DALE *et al.*, 2001; ANDRADE *et al.*, 2004; CHAHADE *et al.*, 2008; GAUJAC *et al.*, 2009).

Os AINEs convencionais são inibidores das isoenzimas COX 1 e COX 2, sendo que a inibição da COX 1 é a maior responsável pelos efeitos indesejáveis observados (gastrointestinais, hepáticos, renais, hematológicos). Uma boa alternativa é a utilização de AINEs seletivos para COX 2 (nimesulida, meloxicam), que reduziram bastante os efeitos colaterais causados pela inibição da COX 1 (DALE *et al.*, 2001; CHAHADE *et al.*, 2008).

Portanto, as possíveis reações alérgicas causadas pelos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluem tanto reações cutâneas, envolvendo urticária e edema, quanto reações inflamatórias respiratórias como a asma. Tais alergias estão ligadas ao efeito comum de inibição da ciclooxigenase pelo ácido acetilsalicílico (AAS) e pelos outros AINEs, o que promove exacerbação da via mediada pela lipoxigenase, liberando maior quantidade de leucotrienos, os grandes responsáveis pelo broncoespasmo que ocorre em pacientes com asma (GAUJAC *et al.*, 2009).

Com a idéia de que a provocação oral controlada com diclofenaco induz reações cutâneas e respiratórias em pacientes com reações a outros AINEs, Martín e colaboradores realizaram um estudo clínico no ano de 2001 cujo objetivo foi descobrir as manifestações clínicas das provocações orais controladas com diclofenaco em 32 pacientes com reações induzidas por outros AINEs. Como resultado desse estudo verificou-se que 25 pacientes apresentaram uma resposta positiva com diclofenaco. Em 22 deles (68%) se observaram reações cutâneas (angioedema e urticária), e em 3 (9%) as reações foram de tipo respiratório (naso-oculares e asmáticas). A maioria (98%) dos pacientes com reações cutâneas e todos aqueles que apresentaram reações respiratórias evidenciaram reação cruzada com outros AINEs não implicados na reação prévia. Nos sete pacientes restantes (23%), com reação anafilactóide (independente de IgE) por diclofenaco, se comprovou a tolerância ao resto dos AINEs incluídos no protocolo de provocação (MARTÍN *et al.*, 2001).

Outro fármaco bastante utilizado no consultório odontológico é o analgésico. A escolha do melhor analgésico a ser adotado depende da

intensidade da dor provocada pela doença ou lesão (ANDRADE *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

As principais classes de analgésicos são os não opióides e os opióides. Os analgésicos não opióides incluem a dipirona, o paracetamol, os AINEs e a aspirina, sendo utilizados para dores orofaciais agudas e musculoesqueléticas de intensidade leve a moderada. Já os analgésicos opióides são fármacos que produzem efeitos semelhantes à morfina, incluem tanto agentes naturais quanto sintéticos e são únicos em sua capacidade de reduzir dores moderadas e severas (ANDRADE *et al.*, 2004; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

As reações de anafilaxia que mais ocorrem entre os analgésicos não opióides são angioedemas, urticárias, reações sistêmicas e broncoespasmos (mais comuns em pacientes asmáticos). No caso dos medicamentos opióides as reações relatadas são: prurido (reação leve), vasodilatação e hipotensão, e o broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipovolemia e choque (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

É importante considerar também RTAs aos anestésicos locais (AL), raras, e que ocorrem em apenas 2 a 3% das administrações. São os AL do grupo ésteres do ácido benzoico (ex. benzocaína, procaína e outros) os que induzem com maior frequência reações alérgicas, na maioria dermatite de contato (FARIA, 2008).

2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES ALÉRGICAS

Em um contexto mais amplo as reações alérgicas podem ser classificadas em: Tipo I (imediate ou dependente de IgE), desencadeia a produção de IgE que se fixa aos mastócitos; Tipo II (citotóxica ou anticorpo-dependente), mediada por anticorpos IgM e IgG; Tipo III (mediada por imunocomplexos); e Tipo IV (dermatite de contato), mediada por células T, dendríticas, macrófagos e citocinas (fig. 2). A classificação das reações alérgicas é realizada de acordo com a resposta do sistema imunológico (GAUJAC *et al.*, 2009).

As reações do Tipo I (imediatas ou anafiláticas) são reações sistêmicas mediadas por anticorpos IgE específicos, associados a ativação de mastócitos e basófilos que promovem a liberação de histamina e de outros mediadores químicos que geram reações inflamatórias (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004). Os efeitos desse tipo de

alergia podem ser locais, limitando-se às vias aéreas superiores (fase inicial da asma), à pele (urticária) e ao trato gastrointestinal. Já em outros casos a reação é mais generalizada, podendo chegar a um choque anafilático (DALE *et al.*, 2001; GAUJAC *et al.*, 2009).

As reações Tipo II (citotóxica ou anticorpo-dependente) ocorrem quando há prejuízo nos tecidos pelo fato das células conterem em suas superfícies antígenos que se combinam com anticorpos produzindo lise (destruição de antígenos) e morte celular por mecanismos de atuação do sistema complemento ou de citotoxicidade celular mediada por anticorpos (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009). São exemplos dessa hipersensibilidade as alterações produzidas por fármacos nos neutrófilos polimorfonucleares resultando em agranulocitose e nas plaquetas podendo levar ao aparecimento da púrpura trombocitopênica (DALE *et al.*, 2001; GAUJAC *et al.*, 2009).

O Tipo III (mediada por imunocomplexos) ocorre quando o anticorpo reage com o antígeno. O imunocomplexo formado pode ativar o complemento ou fixar-se aos mastócitos e estimular a liberação de mediadores. A hipersensibilidade Tipo III também está implicada no Lúpus Eritematoso Sistêmico, o qual é uma doença inflamatória auto-imune crônica do tecido conjuntivo (DALE *et al.*, 2001; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

A hipersensibilidade Tipo IV ou hipersensibilidade retardada envolve danos aos tecidos devido à liberação de linfocinas. As respostas imunes são locais e mediadas por células. Esse tipo de reação é causado pela interação do antígeno com linfócitos T inflamatórios e ou citotóxicos na ausência de anticorpos. A dermatite alérgica ou de contato é uma manifestação do Tipo IV (CAMPBELL *et al.*, 2001; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

Figura 2 - Reações imunológicas provocadas por medicamentos (BERND, 2005).

Tipo	Mecanismo efetor	Características clínicas
I - Anafilático	IgE, mastócitos e basófilos	Anafilaxia, urticária, angioedema, broncoespasmo
II - Citotoxicidade	IgM, IgG, complemento, fagocitose	Nefrites, citopenias, pneumonites
III – Complexos imunes	IgG, IgM, complemento, fagocitose	Doença do soro, febre, urticária, glomerulonefrites, vasculopatias
IV – Hipersensibilidade tardia	Linfócitos T, citocinas, mononucleares, céls. De langerhans	Eczema de contato, erupções maculopapulares, fotoalergias, eritema pigmentar fixo

Grande parte das RTAs independentes de IgE simula clinicamente as reações mediadas por IgE. Essas reações podem ocorrer por vários mecanismos, como: 1) ativação direta de mastócitos (ex. pelo uso de codeína, morfina, etc.); 2) alteração do metabolismo do ácido araquidônico (ex: pelo uso de dipirona, AINEs); 3) ativação do sistema complemento (ex: pelo uso de sulfas, contrastes radiológicos, soros heterólogos); 4) liberação de bradicinina (ex: por inibidores da enzima conversora da angiotensina [ECA] (BERND, 2005).

Assim sendo, as RTAs compreendem um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo variar de respostas leves e tardias até reações imediatas e letais que se desenvolvem segundos a minutos após a exposição ao alérgeno. Portanto, é evidente que compete ao cirurgião-dentista a aplicação da medicação de urgência no caso de acidentes graves que comprometam a vida e a saúde do paciente. Para tanto, durante a anamnese, é necessário a busca de informações a respeito de reações alérgicas ou não alérgicas do paciente a determinadas substâncias químicas.

2.3 DIAGNÓSTICO

As RTAs a medicamentos podem ter várias apresentações clínicas, envolvendo qualquer órgão ou sistema. A pele é o órgão mais frequentemente acometido e sabe-se que um mesmo fármaco pode estar envolvido em mais de um tipo de reação cutânea. Além disso, a pele

geralmente é afetada de forma isolada ou acompanhando outras manifestações, sendo que o acometimento específico de um determinado órgão é menos comum (CRIADO *et al.*, 2004; VOLCHECK, 2004; BERND, 2005; ENSINA *et al.*, 2009).

Essas reações podem ser divididas em generalizadas ou limitadas a um órgão (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004). De acordo com o mecanismo imunológico envolvido, o tempo de exteriorização das RTAs é variável, podendo ocorrer nos primeiros 30 minutos ou até mesmo 48 horas após. (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

O ponto de partida para a investigação de uma reação medicamentosa é estabelecido pela suspeita clínica. A relação temporal entre consumo do medicamento e o surgimento de sinais e sintomas sugestivos pode favorecer o diagnóstico precoce (ENSINA *et al.*, 2009).

Muitas vezes é difícil identificar o agente causal. Nesses casos a etiologia é presumida, considerando-se o quadro clínico e o tipo de medicamento utilizado pelo paciente (DEMOLY E BOUSQUET, 2002; VOLCHECK, 2004; BERND, 2005; DEMOLY E ROMANO, 2007).

De modo geral, a reação não ocorre no primeiro contato com o fármaco. Dependendo do mecanismo envolvido, as manifestações podem surgir já nas primeiras doses do medicamento. São comuns as reações cruzadas entre fármacos com estruturas similares (ENSINA *et al.*, 2009).

Um dado de grande valor diagnóstico é a observação de melhora da reação após a suspensão do medicamento suspeito. Em pacientes que estão usando vários medicamentos, a avaliação pode ser feita com a retirada escalonada dos mesmos, seguida pela avaliação clínica e desaparecimento dos sintomas (SILVA E ROSELINO, 2003; ENSINA *et al.*, 2009).

Com isso, torna-se evidente que o aspecto mais importante na investigação é a história clínica. Características do início do episódio, o tipo da manifestação clínica inicial e sua evolução devem ser bem detalhados. O paciente deve informar toda a medicação utilizada antes do surgimento do quadro clínico, inclusive medicamentos de uso contínuo, como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, anticonvulsivantes, ansiolíticos, além dos fármacos de uso esporádico, como analgésicos, anti-inflamatórios, vitaminas, fitoterápicos, homeopáticas (DEMOLY E BOUSQUET, 2002; DEMOLY E HILLAIRES, 2004; VOLCHECK, 2004; BERND, 2005).

Quando é possível estabelecer relação temporal entre a ingestão de determinado medicamento e o surgimento da manifestação clínica, existe maior chance de identificar o agente desencadeante. A história

clínica pregressa do paciente pode fornecer dados importantes como reações prévias a medicamentos e hábitos de consumo de fármacos. Certas manifestações são muito sugestivas de reação a medicamentos, como por exemplo, urticária, eritema local ou multiforme (BERND, 2005).

Apesar da ocorrência de manifestações predominantemente cutâneas, o exame físico deve incluir avaliação clínica cuidadosa, devido à possibilidade de envolvimento de outros órgãos e sistemas. As lesões devem ser descritas de acordo com sua aparência e distribuição, incluindo a diferenciação entre lesões máculo-papulares e urticariformes, aspectos que podem auxiliar na indicação do mecanismo envolvido (ENSINA *et al.*, 2009).

Estabelecer uma rotina de investigação favorece a eficácia da avaliação. Ter um questionário padronizado pode ser de grande valia na investigação de hipersensibilidade a medicamentos (DEMOLY *et al.*, 1999; BERND, 2005).

A avaliação laboratorial de pacientes com possível reação medicamentosa, sobretudo naquelas de maior intensidade, poderá incluir hemograma, apontando a possível presença de eosinofilia (ex.: pneumonias eosinofílicas, reações por imunocomplexos, síndrome de Churg-Strauss, febre por medicamentos), realização da análise de taxas de hemossedimentação, proteína C reativa, fator anti-nuclear (FAN), dosagens de complemento ou a identificação de auto-anticorpos, podendo indicar a presença de reações inflamatórias compatíveis com as vasculites por medicamentos. A avaliação das funções hepática e renal e a análise de urina podem ser realizadas, auxiliando a confirmar suspeita de possível hepatite ou nefrite medicamentosa (ENSINA *et al.*, 2009).

Os testes cutâneos de leitura imediata podem ter indicação na identificação da presença de anticorpos IgE específicos, uma vez que são mais sensíveis que a determinação de anticorpos *in vitro* (métodos RAST®, ELISA, CAP®). Podem ser usados para a grande maioria dos fármacos disponíveis (por exemplo: amoxicilina, ampicilina, insulinas) (ENSINA *et al.*, 2009).

O método ideal para investigação de alergia a medicamentos deveria ser realizado *in vitro*, evitando com isso a exposição do paciente a risco de nova reação. Como, de modo geral, se desconhece o fragmento reativo dos fármacos, é impossível obter material para aplicar nas técnicas *in vitro* (BERND, 2005). Alguns autores recomendam que em casos de reações graves, por cautela, a dosagem de IgE específica seja realizada previamente aos testes *in vivo* (BROCKOW *et al.*, 2002; ENSINA *et al.*, 2009).

Com isso, torna-se evidente a importância de identificar a participação ou não de mecanismos imunológicos para que a conduta terapêutica seja a mais correta. Para que isso aconteça, o diagnóstico diferencial entre reação alérgica e não-alérgica deve ser feito com base em dados de anamnese (história prévia pessoal e familiar), exame físico geral (lesões, sinais vitais) e achados laboratoriais específicos e/ou complementares (PRIMEAU *et al.*, 2001; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; PASSARELLI E JACOB, 2007).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento das RTAs compreende a retirada imediata do medicamento e a terapêutica habitual para as diferentes manifestações clínicas. Reações anafiláticas e anafilatóides (independentes da presença de anticorpos IgE específicos) terão tratamento emergencial similar (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Se o paciente estiver em uso de vários medicamentos, deve-se retirar os menos necessários e os causadores mais prováveis, avaliando os riscos (necessidade do fármaco) *versus* benefícios - gravidade da reação (ENSINA *et al.*, 2009).

Segundo Gaujac e colaboradores (2009), no caso das reações cutâneas imediatas e tardias, além da suspensão imediata do medicamento, as medidas de tratamento começam posicionando-se o paciente de forma que ele se sinta confortável e realizando a avaliação dos sinais vitais (frequências cardíaca e respiratória). Sendo o problema uma simples reação cutânea, a administração de corticóide ou anti-histamínico pode ser suficiente. Já no caso de uma reação cutânea mais grave, ambos podem ser administrados - administra-se 1 ampola de prometazina 50mg e 1 ampola de betametazona 4mg, por via intramuscular, monitorando o paciente durante 20 a 30 minutos. Caso o quadro se mantenha estável, prescreve-se anti-histamínico por via oral e dispensa-se o paciente, acompanhado por alguém (FANG *et al.*, 1996; MARZOLA, 1999; ANDRADE *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009; MARTINS FILHO *et al.*, 2010).

Se a alteração evoluir para uma leve dificuldade respiratória que demorou um certo tempo para ocorrer, as duas medicações citadas anteriormente podem ser suficientes. Entretanto, se o desconforto respiratório evoluir rapidamente e o paciente se tornar dispnêico, é essencial a administração de adrenalina 0,3 ml por via subcutânea

(1:1000) (MARZOLA, 1999; ANDRADE *et al.*, 2004; MERTES E LAXENAIRE, 2004; MALAMED, 2005; GAUJAC *et al.*, 2009).

Ao perceber a queda evidente da pressão arterial, posiciona-se o paciente de forma que fique deitado de costas, com os pés ligeiramente elevados (posição de Tredenlenburg). Os sinais vitais devem ser avaliados e a ventilação deve ser mantida (administrar oxigênio 5 a 7 L/min), solicita-se um serviço médico de urgência, e, enquanto isso, administra-se 0,3ml de adrenalina (1:1000) via subcutânea, mantendo-se o controle dos sinais vitais do paciente. Um mesmo volume de adrenalina pode ser administrado a cada 5 ou 10 minutos. Caso os sintomas desapareçam, administra-se uma ampola de anti-histamínico por via intramuscular (FANG *et al.*, 1996; ANDRADE *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

Anestésicos locais e AINEs podem ocasionar broncoespasmos que se caracterizam pela obstrução reversível das vias aéreas, resultante da constrição dos músculos lisos que revestem os brônquios. O tratamento inicia-se inclinando o paciente posicionado na cadeira, e na presença de cianose solicita-se socorro médico de urgência e instituem-se as medidas de suporte básico à vida. A continuidade do tratamento é feito administrando-se 1 ou 2 doses de um broncodilatador na forma de aerossol (ex. salbutamol), podendo também ser administrada adrenalina (como indicado acima), a qual age sobre a musculatura lisa das vias respiratórias, tendo assim efeito broncodilatador. Em seguida institui-se oxigênio num fluxo de 5 a 7 litros por minuto (FANG *et al.*, 1996; ANDRADE *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

Citado anteriormente, o choque anafilático é caracterizado como um tipo de resposta de hipersensibilidade do Tipo I. É uma reação súbita e potencialmente fatal, resultando na liberação de histamina e outros mediadores. As principais características são: erupções urticariformes, edema do tecido mole, broncoconstrição e hipotensão. As penicilinas são os fármacos com maior potencial para causar reações anafiláticas e são responsáveis por aproximadamente 75% das mortes por anafilaxia (FANG *et al.*, 1996; MARZOLA, 1999; GAUJAC *et al.*, 2009).

3 DISCUSSÃO

A partir da revisão de literatura pertinente, foi possível observar a importância e a necessidade do conhecimento sobre as diferentes reações alérgicas, seus fatores predisponentes e a melhor escolha medicamentosa para cada paciente, com a finalidade de evitar qualquer tipo de reação alérgica, e caso ela ocorra, saber como realizar a terapêutica adequada.

As RTAs são definidas como reações adversas não provenientes de propriedades toxicológicas conhecidas do medicamento, porém, que são originadas de reações imunológicas ao fármaco ou aos seus metabólitos. Os fatores de risco para o aparecimento dessas reações são componentes genéticos, idade do paciente, histórias de reações cruzadas, potência e imunogenicidade do fármaco (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

Ainda que a reação alérgica aos anestésicos locais seja rara, devido ao fato de que ele é amplamente utilizado em procedimentos odontológicos, é de grande importância o conhecimento de suas respostas alérgicas. Além do próprio anestésico, deve-se também ter atenção em relação a outros constituintes das soluções anestésicas como vasoconstritores, conservantes e antioxidantes (CAMPBELL *et al.*, 2001; KALGHATGI, 2001; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; MALAMED, 2005; BECKER E REED, 2006).

De acordo com Ribeiro e colaboradores (2000), a principal causa de reação a fármacos é decorrente da ingestão de AAS e AINEs, sendo que as reações que envolvem analgésicos acometem com maior frequência os analgésicos não opióides. É possível afirmar que os analgésicos opióides desenvolvem RTAs, mas estas se apresentam com menor frequência. As reações aos analgésicos ocorrem mais em atópicos e apontam igual proporção em crianças e adultos afetados. O broncoespasmo afeta mais comumente indivíduos com histórico de asma (RIBEIRO E ROSÁRIO, 2000; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Nagao-Dias e colaboradores (2004) relatam que os antibióticos beta lactâmicos, principalmente as penicilinas e cefalosporinas são os responsáveis pela maior parte das alergias. No entanto, esses antimicrobianos não apresentam toxicidade no ser humano, devido ao fato de agirem de forma seletiva sobre a parede celular do microrganismo, estrutura ausente nas células do hospedeiro. Assim sendo, os demais antibióticos são antigênicos, mas apresentam uma

maior toxicidade por agirem sobre estruturas tais como ribossomos, DNA e membrana celular (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Ao perceber o aparecimento de alguma RTA, o cirurgião-dentista deve interromper a administração do medicamento imediatamente e substituí-lo por outro que não provoque tais reações e que atenda as necessidades do paciente (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

O tratamento farmacológico deve ser orientado conforme o caso clínico. Reações imediatas mais brandas, como urticária não extensa ou angioedema palpebral, geralmente respondem bem apenas com anti-histamínicos H1 orais. Já reações mais graves como a anafilaxia, requerem tratamento de urgência, sendo necessárias medidas como: manutenção das vias aéreas, adrenalina intramuscular, anti-histamínicos anti-H1 e anti-H2, fármacos beta-adrenérgicos e corticosteróides (VOLCHECK, 2004; ENSINA *et al.*, 2009).

Existe uma controvérsia na administração do vasoconstritor no tratamento do choque anafilático. Fang e colaboradores (1996) afirmam que o volume de epinefrina administrado seria de 0,5ml (1:1000), por via subcutânea. No entanto, Marzola (1999) contradiz, afirmando que a quantidade necessária para a administração é de 0,2ml de solução de adrenalina (1:1000) embutido no anti-histamínico. Já Andrade e colaboradores (2004) e Hupp e colaboradores (2000) afirmam que a quantidade de adrenalina necessária deverá ser de 0,3ml (1:1000) (FANG *et al.*, 1996; MARZOLA, 1999; ANDRADE *et al.*, 2004; HUPP, 2005; GAUJAC *et al.*, 2009). O consenso determina que se administre 0,1 mL, por via intramuscular, por ser uma via de administração mais ampla que a via subcutânea.

Para tratamento das reações tardias, como os exantemas máculo-papulares, dermatites de contato e eritema local, por exemplo, o fármaco de escolha é o corticosteróide, podendo ser de uso tópico ou sistêmico, de acordo com a extensão das lesões. Anti-histamínicos são indicados apenas para o alívio do prurido, não interferindo na fisiopatologia da reação. O tratamento de reações graves, como a Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica é controverso, e envolve o uso de corticosteróides sistêmicos, imunossupressores e imunoglobulina intra-venosa, entre outros (BACHOT E ROUJEAU, 2001; ROUJEAU, 2005; ENSINA *et al.*, 2009).

As reações por imunocomplexos geralmente resolvem após o *clearance* dos antígenos, embora corticosteróides e anti-histamínicos sistêmicos sejam necessários algumas vezes para o controle das

manifestações, como urticária, sintomas articulares ou vasculite. Os corticosteróides também são necessários nas reações de citotoxicidade (ex. anemia hemolítica), especialmente em situações em que o fármaco causador da reação não pode ser suspensa. Nestes casos, a manutenção do medicamento suspeito só é justificado se o risco em se continuar o tratamento for menor do que a não utilização da medicação em questão (BLOOMBERG *et al.*, 2009; ENSINA *et al.*, 2009).

A dessensibilização é o método destinado a induzir tolerância clínica a determinado fármaco. Este procedimento pode ter indicação em situações específicas, como na ausência de alternativas terapêuticas ao fármaco que provocou a reação, protegendo o paciente de reações anafiláticas alérgicas ou não-alérgicas. Um exemplo clássico é o da gestante com sífilis, onde o único tratamento efetivo para mãe e feto é a penicilina. Os protocolos para a realização do procedimento variam de acordo com o fármaco envolvido na reação (CASTELLS, 2006; ENSINA *et al.*, 2009).

Quando há um mecanismo dependente de IgE, a dessensibilização é um procedimento relativamente seguro e deve ser sempre realizado em ambiente hospitalar. Ele é indicado em casos em que não há possibilidade de tratamento alternativo (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Esquemas profiláticos (tratamento prévio) com corticosteróides e anti-histamínicos ainda são um assunto controverso. Eles vêm sendo indicados e utilizados na Medicina, em pacientes com risco de ter reações adversas a contrastes iodados, por exemplo (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

Nesses casos, em que há o conhecimento da ocorrência de hipersensibilidade já desenvolvidas pelo paciente, sabendo ou não a sua causa, Gaujac e colaboradores (2009) recomendam a administração por via oral de 4 ou 8mg de corticóide (dexametasona) no pré-operatório, caso não haja contra-indicação (ANDRADE *et al.*, 2004; HUPP, 2005; GAUJAC *et al.*, 2009).

É preciso destacar que cabe ao cirurgião-dentista ter em seu consultório kits de primeiros socorros e saber qual a melhor conduta para casos de reações alérgicas. O profissional deve estar preparado para situações de emergência. Os principais itens que devem estar disponíveis são os anti-histamínicos, corticosteróides, adrenalina, seringas e cilindros de oxigênio suplementar (ANDRADE *et al.*, 2004; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004; GAUJAC *et al.*, 2009).

Além disso, é importante que o cirurgião-dentista trabalhe em conjunto com um auxiliar. Além da grande ajuda durante a prática

clínica, o auxiliar, em casos de emergência/urgência, pode desempenhar atribuições como, suporte para a administração de medicações enterais e parenterais, manobras de ressuscitação cardiopulmonar se forem necessárias, assim como na solicitação de ajuda médica e de transporte para um centro hospitalar. Para isso, o auxiliar deverá ter um treinamento adequado, permitindo, dessa forma, que o profissional dedique-se exclusivamente ao tratamento do seu paciente (GAUJAC *et al.*, 2009).

É fundamental ressaltar que apenas o cirurgião-dentista apto para agir em situações de emergência/urgência deve procedê-las, visto que muitos não estão devidamente preparados e qualificados para tais. Além disso, compete ao profissional apenas o tratamento de emergência, sendo que o paciente necessita de um posterior acompanhamento e monitoramento médico.

O cirurgião-dentista precisa conhecer o fármaco que está receitando, dose, efeitos colaterais, interações com outros medicamentos, entre outros. O profissional deve verificar junto ao paciente sobre a ocorrência de reação prévia a medicamentos e considerar sempre a possibilidade de reações cruzadas entre fármacos quimicamente relacionados (ENSINA *et al.*, 2009).

4 CONCLUSÃO

A dificuldade do manejo clínico do paciente que apresenta uma RTA decorre principalmente do desconhecimento sobre a fisiopatologia e sobre os fatores predisponentes ao desencadeamento de tais reações. O cirurgião-dentista tem obrigação de fazer a melhor escolha medicamentosa para cada paciente, a fim de evitar uma possível reação. Além disso, deve ter consciência do risco de receitar fármacos cujos efeitos colaterais não são bem conhecidos. Desta forma, o profissional deve estar preparado para prevenir, diagnosticar e tratar as complicações decorrentes das reações do tipo alérgico a medicamentos que possam eventualmente ocorrer na clínica odontológica.

REFERÊNCIAS

1. ABDOLLAHI, M.; RADFAR, M. A review of drug-induced oral reactions. **J Contemp Dent Pract**, v. 4, n. 1, p. 10-31, 2002.
2. ADKINSON JR., N. F.; ESSAYAN, D.; GRUCHALLA, R.; HAGGERTY, H.; KAWABATA, T.; SANDLER, J. D.; *et al.* Task force report: future research needs for prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. **J Allergy Clin Immunol**, v. 109, p. 461-478, 2002.
3. ANDRADE, E. D.; COSTA, C. P.; RANALI, J. Reações alérgicas. **Emergências médicas em odontologia**, 2ª Ed. São Paulo, Artes médicas, 2004.
4. ARAUJO, M. R.; GRÉGIO, A. M. T.; AZEVEDO, L. R.; MACHADO, M. A. N.; MATTIOLI, T.; CASTRO, L. F. A. Reações adversas medicamentosas de interesse odontológico. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 26, n. 2, p. 28-33, jul/dez 2005.
5. BACHOT, N.; ROUJEAU, J. C. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 1, p. 293-298, 2001.
6. BECKER, D. E.; REED, K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. **Anesth Prag**, v. 53, n.3, p.98-108, 2006.
7. BERND, L. A. G. Alergia a medicamentos, testes cutâneos, reações adversas a drogas. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v. 28, n.3, p. 125-132, 2005.
8. BLOOMBERG, G.; CASTELLS, M. C.; MENDES, L. M.; WEISS, M. E. Drug Allergy and Intolerance. An Updated Practice Parameter. **Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology**, 2009.
9. BROCKOW, K.; ROMANO, A.; BLANCA, M.; RING, J.; PICHLER, W.; DEMOLY, P. General considerations for skin

test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. **Allergy**, v.57, p. 45–5, 2002.

10. CAMPBELL, J. R.; CAMPBELL, R. L.; MAESTRELLO, C. L. Allergic response to metabisulfite in lidocaine anesthetic solution. **Anesth Prog**, v. 48, n. 1, p. 21-26, 2001.
11. CASTELLS, M. Desensitization for drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 6, p. 476-481, 2006.
12. CHAHADE, W.H.; GIORGI, R.D.N.; SZAJUBOK, J.C.M. Anti-inflamatórios não hormonais. **Einstein**, São Paulo, 2008.
13. CRIADO, P.R.; CRIADO, R.J.; VASCONCELLOS, C.; RAMOS, R.O.; GONÇALVES, A.C. Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – Parte I. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 79, n.4, p. 471-488, jul/ago 2004.
14. DALE, M.M.; RANG, H. P.; RITTER, J. M. **Farmacologia**, 4ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.
15. DEMOLY, P.; BOUSQUET, J. Drug allergy diagnosis work up. **Allergy**, v. 57, n. 72, p. 37-40, 2002.
16. DEMOLY, P.; BOUSQUET, J. Epidemiology of drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 1, p. 305-310, 2001.
17. DEMOLY, P.; HILLAIRES-BUYS, D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. **Immunol Allergy Clin**, v. 24, p. 345- 356, 2004.
18. DEMOLY, P.; KROPF, R.; BIRCHER, A.; PICHLER, W. J. Drug hypersensitivity: questionnaire. **Allergy**, v. 54, p. 999-1003, 1999.
19. DEMOLY, P.; ROMANO, A. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 7, n. 4, p. 299-303, 2007.

20. ENSINA, L.F.; FERNANDES, F.R.; DI GESU G.; MALAMAN M.F.; CHAVARRIA M.L.; BERND L.A. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v. 32, p. 42-47, 2009.
21. FANG, L.; FAZIO, R. C.; SONIS, S. T. Princípios e prática de medicina oral. 3ª Ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
22. FARIA, E. Diagnóstico de alergia a drogas: atualização. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, v. 31, p. 133-138, jul/ago 2008.
23. GAUJAC, C.; OLIVERA, A.N.; BARRETO, F. A. M.; SALGADO, L. M.; OLIVEIRA, M. S.; GIRÃO, R. S. Reações alérgicas medicamentosas no consultório odontológico. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 21, n. 3, p. 268-276, set/dez 2009.
24. GOMEZ, R. S.; MAIA, D. M. F.; LEHMAN, L. F. C.; SANTORO, D. R.; AZEREDO, P.; CASTRO, W. H. Emergências médicas no consultório dentário. **Revista do CROMG**, v. 5, p. 4-10, 1999.
25. GRUCHALLA, R.S. Drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 2, p. 295-296, 2002.
26. GRUMACH, A. S.; ROSÁRIO, N. A. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. **J Pediatr**, v. 82, n. 5, p. 5181-5188, nov 2006.
27. HUPP, J.R. Prevenção e tratamento das emergências médicas. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea, 4ª Ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
28. KALGHATGI, S. Just to berries. Allergy to local anesthetics. **Can Fam Physician**, v.47, p. 1391-1393, jul 2001.
29. MALAMED, S.T. **Manual de anestesia local**, 5ª Ed. Rio de Janeiro, Mosby, 2005.

30. MARINGONI, R. L. Principais emergências médicas no consultório odontológico. **Ver Assoc Paul Cir Dent**, v. 52, p. 388-396, 1998.
31. MARTÍN, A. G.; HINOJOSA; SÁENZ, S. P.; FLORIDO; QUIRALTE, J. Diclofenac-induced reactions: a clinical study of 32 patients. **Alergol Immunol Clin**, Spain, Jaén, v. 16, p. 202-208, 2001.
32. MARTINS FILHO, P. R. S.; SANTOS, T. S.; MARZOLA, C.; SILVA, H. F.; COSTA, D. G. Tratamento emergencial de reações alérgicas no consultório oontológico. **Revista de Odontologia**, São Paulo, v. 10, p. 267-273, 2010.
33. MARZOLA, C. **Anestesiologia**, 3ª Ed. São Paulo, Pancast, 1999.
34. MERTES, P.M.; LAXENAIRE, M.C. Allergy and anaphylaxis in anestesia. **Minerva Anesthesiol**, v. 70, n. 5, p.285-291, may 2004.
35. NAGAO-DIAS, A. T. N.; NUNES, P. B.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 4, p. 259-266, jul/ago 2004.
36. PASSARELLI, M. C. G.; JACOB, W. F. Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevê-las?. **Revista Einstein**, v. 5, n. 3, p. 246-251, 2007.
37. PICHLER, W. Drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 1, p. 285-286, 2001.
38. PRIMEAU, M. N.; ADKINSON Jr N.F. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.1, p. 337-341, 2001.
39. RIBEIRO, A. C.; ROSÁRIO, N. A. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais. **Rev Ass Med Bras**, v.46, p. 201-206, jul/set 2000.

40. ROUJEAU, J. C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. **Toxicology**, v. 209, p. 123-129, 2005.
41. SCULLY, C.; CAWSON, R. A. Medical problems in dentistry. **Wright**, Woburn, 1998.
42. SILVA, L. M.; ROSELINO, A. M. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, p. 460-471, abr/dez 2003.
43. THONG, B. Y. H.; LEONG, K. P.; TANG, C. Y.; CHNG, H. H. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. **Ann Allergy Ashma Immunol**, v. 90, p. 342-347, 2003.
44. VOLCHECK, G. W. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. **Immunol Allergy Clin N** v. 24, p. 357–371, 2004.
45. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Uppsala Monitoring Centre. The importance of Pharmacovigilance. **Safety Monitoring of medicinal products**, p. 48, 2002.